

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

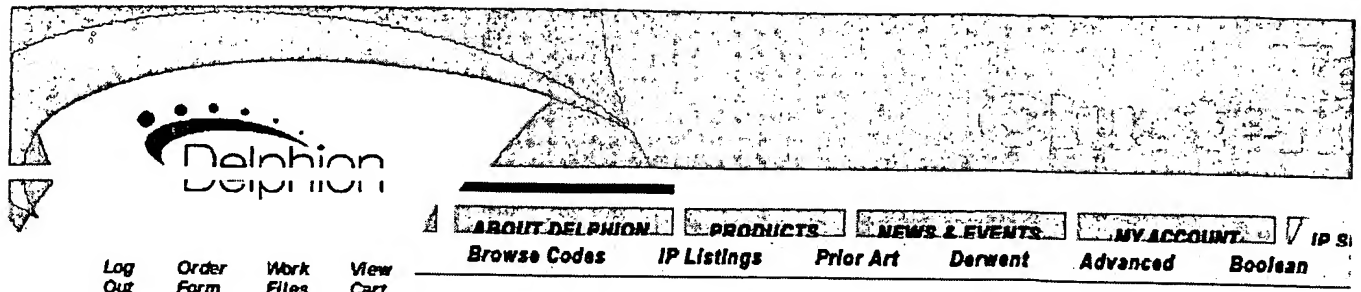
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



The Delphion  
Integrated  
View

**Purchase Document:**  
[PDF \(~3140 KB\)](#) |  
[More choices...](#)

**Other Views:**  
[Expand Details](#) | [INPADOC](#)  
| [Derwent...](#)

**Title:** **WO9846199A1: METHOD FOR MAKING A PRODUCT ADHERE TO A SURFACE**

**Country:** **WO** World Intellectual Property Organization (WIPO)

**Kind:** **A1** Publ. of the Int. Appl. with Int. search report

**Inventor(s):** **LAVERSANNE, René**, 62, avenue du Parc d'Espagne, F-33600 Pessac, France  
**DEGERT, Corinne**, 49, rue Claude Debussy, F-33160 Saint Médard en Jalles, France  
**ROUX, Didier**, 6 bis, rue Langevin, F-33700 Mérignac, France

**Applicant/Assignee:** **CAPSULIS**, 218-228, avenue du Haut-Levêque, F-33600 Pessac, France  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

**Issued/Filed Dates:** **Oct. 22, 1998 / April 10, 1998**

**Application Number:** **WO1998FR0000729**

**IPC Class:** **A61K 7/00; A61K 7/40; A01N 25/24; A01N 25/28;**

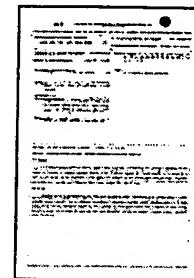
**ECLA Code:** **A01N25/24; A01N25/28; A61K7/00M4D; A61K7/06Z4; A61K7/40F;**

**Priority Number(s):** April 14, 1997 **FR1997000004548**

**INPADOC Legal Status:** [Show legal status actions](#)

**Designated Countries:** AU CA JP MX US, **European patent:** AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

**Abstract:** The invention concerns a method for making a product adhere to a surface, characterised in that it consists in contacting with said surface a composition wherein said product is incorporated in substantially spherical multilamellar vesicles, with a diameter between 0.1 and 100 .mgr.m, consisting of concentric membranes based on at least a surfactant separated by a solvent medium, said vesicles having an onion-like structure and bearing a global positive charge related to the presence of at least a cationic agent within said vesicles. The



**High Resolution**

**Low Resolution**

**33 pages**

surface to be treated can be either an inert surface, for instance a fibre or an assembly of fibres such as a fabric, or a biological surface such as the skin, the hair, hairs, superficial body growth, the cuticle of living beings or the cuticle of plants.  
[Show in French]

Attorney, Agent, or Firm: **GIRAUD, Françoise ;**  
Family: Show known family members

Description: Expand full description

±

First Claim: Show all claims

1.Procédé destiné à faire adhérer un produit sur une surface,caractérisé en ce qu'il consiste à en contact avec ladite surface unecomposition dans laquelle ledit produit est incorporé dans des vésiculesmultilamellaires sensiblement sphériques, de diamètre compris entre 0,1 et100 @im, constituées de membranes concentriques à base d'au moins un tensioactifséparées par un milieu solvant, lesdites vésicules présentant une structure enoignon et portant une charge globale positive liée à la présence d'au moins unagent cationique au sein desdites vésicules.

Other Abstract Info: CHEMABS 129(24)320993S CHEMABS 129(24) 320993S DERABS C1999-012116

Foreign References: No patents reference this one



Nominate this for the Gallery..

---

[Subscribe](#) | [Privacy Policy](#) | [Terms & Conditions](#) | [FAQ](#) | [Site Map](#) | [Help](#) | [Contact Us](#)

© 1997 - 2002 Delphion Inc.

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|  |           |   |
|--|-----------|---|
| <b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b><br><b>A61K 7/00, 7/40, A01N 25/24, 25/28</b>  | <b>A1</b> | <b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 98/46199</b><br><b>(43) Date de publication internationale:</b> 22 octobre 1998 (22.10.98)  |
| <b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR98/00729<br><b>(22) Date de dépôt international:</b> 10 avril 1998 (10.04.98)<br><b>(30) Données relatives à la priorité:</b><br>97/04548 14 avril 1997 (14.04.97) FR<br><b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> CAPSULIS [FR/FR]; 218-228, avenue du Haut-Levêque, F-33600 Pessac (FR).<br><b>(72) Inventeurs; et</b><br><b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> LAVERSANNE, René [FR/FR]; 62, avenue du Parc d'Espagne, F-33600 Pessac (FR). DEGERT, Corinne [FR/FR]; 49, rue Claude Debussy, F-33160 Saint Médard en Jalles (FR). ROUX, Didier [FR/FR]; 6 bis, rue Langevin, F-33700 Mérignac (FR).<br><b>(74) Mandataires:</b> GIRAUD, Françoise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).   |           | <b>(81) Etats désignés:</b> AU, CA, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br><br><b>Publiée</b><br><i>Avec rapport de recherche internationale.</i> |
| <b>(54) Title:</b> METHOD FOR MAKING A PRODUCT ADHERE TO A SURFACE<br><b>(54) Titre:</b> PROCEDE DESTINE A FAIRE ADHERER UN PRODUIT SUR UNE SURFACE<br><b>(57) Abstract</b><br><p>The invention concerns a method for making a product adhere to a surface, characterised in that it consists in contacting with said surface a composition wherein said product is incorporated in substantially spherical multilamellar vesicles, with a diameter between 0.1 and 100 <math>\mu\text{m}</math>, consisting of concentric membranes based on at least a surfactant separated by a solvent medium, said vesicles having an onion-like structure and bearing a global positive charge related to the presence of at least a cationic agent within said vesicles. The surface to be treated can be either an inert surface, for instance a fibre or an assembly of fibres such as a fabric, or a biological surface such as the skin, the hair, hairs, superficial body growth, the cuticle of living beings or the cuticle of plants.</p> <b>(57) Abrégé</b><br><p>L'invention concerne un procédé destiné à faire adhérer un produit sur une surface, caractérisé en ce qu'il consiste à mettre en contact avec ladite surface une composition dans laquelle ledit produit est incorporé dans des vésicules multilamellaires sensiblement sphériques, de diamètre compris entre 0,1 et 100 <math>\mu\text{m}</math>, constituées de membranes concentriques à base d'au moins un tensioactif séparées par un milieu solvant, lesdites vésicules présentant une structure en oignon et portant une charge globale positive liée à la présence d'au moins un agent cationique au sein desdites vésicules. La surface à traiter peut être aussi bien une surface inerte, par exemple une fibre ou un ensemble de fibres tel qu'un tissu, qu'une surface biologique telle que la peau, les cheveux, les poils, les phanères, la cuticule des êtres vivants ou la cuticule des plantes.</p> |           |   |

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                       | LS | Lesotho                                  | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                      | LT | Lituanie                                 | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France  | LU | Luxembourg                               | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon   | LV | Lettonie                                 | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                   | MC | Monaco                                   | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                       | MD | République de Moldova                    | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana   | MG | Madagascar                               | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée  | MK | Ex-République yougoslave<br>de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce   |    |  | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                       | ML | Mali                                     | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                       | MN | Mongolie                                 | UA | Ukraine               |
| BR | Brésil                    | IL | Israël  | MR | Mauritanie                               | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                       | MW | Malawi                                   | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie  | MX | Mexique                                  | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon   | NE | Niger                                    | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya   | NL | Pays-Bas                                 | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                                  | NO | Norvège                                  | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire<br>démocratique de Corée | NZ | Nouvelle-Zélande                         |    |                       |
| CM | Cameroun                  | KR | République de Corée                           | PL | Pologne                                  |    |                       |
| CN | Chine                     | KZ | Kazakstan                                     | PT | Portugal                                 |    |                       |
| CU | Cuba                      | LC | Sainte-Lucie                                  | RO | Roumanie                                 |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LI | Liechtenstein                                 | RU | Fédération de Russie                     |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LK | Sri Lanka                                     | SD | Soudan                                   |    |                       |
| DK | Danemark                  | LR | Libéria                                       | SE | Suède                                    |    |                       |
| EE | Estonie                   |    |   | SG | Singapour                                |    |                       |

Procédé destiné à faire adhérer un produit sur une surface

La présente invention concerne un procédé destiné à faire adhérer un produit sur une surface.

5 Elle concerne également les applications d'un tel procédé dans différents domaines dépendant de la nature de la surface et de celle du produit.

Elle s'applique tout particulièrement au traitement de surfaces biologiques, telles que la peau ou les cheveux de l'être humain ou la peau ou le pelage des animaux ou la cuticule des plantes ou des insectes.

10 Elle s'applique également au traitement des fibres, aussi bien des fibres naturelles qu'artificielles, ainsi que des produits à base de fibres tels que les tissus.

On connaît différents domaines de l'industrie où l'on cherche à améliorer l'interaction entre un produit et une surface ou à fixer un produit sur une surface soit pour améliorer l'état de cette surface, soit pour lui faire subir un traitement particulier. Il peut s'agir, en particulier, d'applications où l'on cherche à modifier les propriétés d'une surface en lui faisant subir un traitement particulier par un produit que l'on souhaite voir rester suffisamment longtemps au contact de cette surface.

20 Il est souvent utile de pouvoir traiter les fibres ou les surfaces textiles ou naturelles pour améliorer leur apparence (brillance, couleur, parfum...), leurs propriétés (solidité, élasticité, glissement...), pour leur apporter de nouvelles fonctionnalités.

Dans le cas de la peau, des poils et cheveux, on cherche souvent à leur apporter des actifs traitant, soignant ou fortifiant, par exemple.

25 D'une façon générale, on désigne ci-après indifféremment par "actif" ou "produit actif" le produit que l'on désire fixer sur une surface.

L'un des problèmes rencontrés pour ces différents traitements est d'assurer la rémanence du produit sur la surface, qu'il s'agisse d'une surface inerte ou d'une surface biologique telle que la peau, les poils, les cheveux ou les phanères des êtres vivants ou la surface ou cuticule des plantes. Bien souvent, le traitement est appliqué par réaction chimique ou par adsorption physico-chimique (coloration par exemple) lors de la fabrication de la fibre, ou dans le cas des cheveux par un traitement demandant une application spéciale.

35 Si l'on essaie d'appliquer le traitement lors d'une opération de lavage ou lors d'un shampoing par exemple, le problème principal rencontré est le fait

que l'actif apporté par le shampoing ou le produit lessiviel qui est rincé, se trouve perdu pour sa très grande majorité, seulement une infime partie restant fixée sur la surface traitée. La rémanence est donc faible, même si la proportion d'actif dans le produit est forte. Le même type de problème peut se poser si la surface traitée se trouve ensuite exposée à l'action de la pluie par exemple.

La microencapsulation est une solution souvent utilisée pour prolonger la durée de mise à disposition d'un actif en ne le libérant que lentement. Elle est la plupart du temps réalisée par la formation d'une coque polymère autour du principe actif, soit par pulvérisation de l'actif en présence d'un polymère, soit par l'une des nombreuses méthodes d'encapsulation développées industriellement, comme les différentes techniques de coacervation, d'atomisation, de coprécipitation. Les liposomes peuvent aussi être utilisés, mais leur faible stabilité et leur coût empêchent de les utiliser industriellement.

La demande internationale WO 95/23578 décrit l'utilisation de liposomes cationiques pour déposer un ingrédient actif sur les cheveux. Le principal problème posé par de tels liposomes est que la technique utilisée pour leur préparation qui est faite par simple addition des composants de la membrane liposomale dans la solution d'actif ne permet que difficilement de contrôler le taux d'encapsulation qui, en tout état de cause, reste faible. Par ailleurs, seuls des actifs insolubles dans l'eau peuvent être encapsulés dans de tels liposomes, ce qui limite considérablement la liste des produits actifs utilisables dans une telle technique.

On a maintenant découvert que des microcapsules multilamellaires à structure en oignon, ci-après également désignées par microvésicules ou vésicules multilamellaires, à condition d'être formulées pour présenter une charge globale positive, présentaient la propriété de se fixer de façon particulièrement stable sur différentes surfaces et plus particulièrement sur la surface de fibres naturelles ou synthétiques ou des produits à base de telles fibres ou sur les cheveux ou les poils.

Par vésicules multilamellaires à structure en "oignon", on entend des vésicules multilamellaires de forme sensiblement sphérique, constituées d'une succession de bicouches concentriques et, cela, du centre à la périphérie des vésicules, d'où le nom de structure en oignon utilisé par analogie, pour qualifier de telles structures.

Ces structures peuvent être mises en évidence par examen microscopique des compositions. L'observation se fait en utilisant un microscope optique en lumière polarisée, dans lequel une phase lamellaire, biréfringente est visible. Elle se manifeste par une texture caractéristique, liée à la présence des

défauts (joints de grains) entre les domaines de phase orientés différemment. Dans le cas de la phase concentrée de vésicules, la texture est caractérisée par son caractère uniforme et fin, relié à la taille des vésicules. Dans la phase dispersée de vésicules, celles-ci sont visibles sous la forme de points plus ou moins résolus (en fonction de la taille), légèrement biréfringents. La biréfringence ne s'observe que lorsque la dispersion n'est pas trop diluée. Il y aura donc lieu, si la dispersion est relativement diluée de procéder à une opération préalable de concentration pour mettre clairement en évidence la biréfringence caractéristique de la présence des vésicules à structure en oignon.

10 Il est bien évident que dans le cas présent, comme dans le cas des liposomes cationiques décrits dans la demande internationale WO 95/23578, la charge cationique de l'entité liposome ou microcapsule se trouve compensée à l'équilibre par des contre-ions. Toutefois, cette charge peut être mise en évidence par des mesures de potentiels zéta réalisées au moyen d'un zétamètre. De telles expériences sont basées sur des mesures de mobilité en présence d'un champ électrique.

20 Les vésicules utilisées selon l'invention peuvent être obtenues de façon particulièrement simple par formation d'une phase cristal-liquide lamellaire et en provoquant le réarrangement des bicouches formées pour former des vésicules multilamelaires. Un procédé de ce type permettant de faire des microcapsules de taille contrôlée est décrit dans la demande internationale WO 93/19735 qui décrit un procédé qui permet, grâce au recours à une étape de cisaillement homogène d'une phase cristal-liquide lamellaire, de préparer des microcapsules de taille contrôlée, non seulement à partir de tensioactifs lipidiques susceptibles de former des liposomes mais aussi à partir des différents tensioactifs anioniques ou non ioniques et propose l'encapsulation de substances notamment biologiques dans ces capsules.

30 La demande internationale WO 95/19707 décrit, quant à elle, un procédé destiné à améliorer la rémanence d'une odeur consistant à encapsuler un principe actif odoriférant au sein d'une microcapsule constituée d'un arrangement multilamellaire de bicouches concentriques séparées par un milieu aqueux. Ces microcapsules sont obtenues en préparant une phase cristal-liquide ou une suspension de phase cristal-liquide à partir d'au moins un agent tensioactif et en provoquant le réarrangement des bicouches sous forme de microcapsules. Ce réarrangement peut être, en particulier, obtenu en utilisant le procédé décrit dans la demande internationale WO 93/19735 citée précédemment.



Selon l'invention, le produit actif que l'on souhaite faire adhérer à une surface à partir d'une composition est incorporé en quasi totalité à l'intérieur de vésicules multilamellaires que l'on désignera dans le présent mémoire indifféremment par microcapsules, microvésicules ou vésicules. Ces microcapsules sont avantageusement de forme sensiblement sphérique et sont constituées de lamelles concentriques leur conférant une structure de type "oignon".

La substance active se trouve ainsi incluse au sein même de la microcapsule, généralement dans ses membranes, le cas échéant si elle est purement hydrophile, dans l'eau ou le liquide interstitiel inclus à l'intérieur de la microcapsule. Mais elle fait toujours partie intégrante de la microcapsule.

Même si, d'une façon générale, on utilise des milieux eau/tensioactif(s) pour réaliser les microcapsules de l'invention, il n'est nullement exclu de remplacer l'eau par un solvant polaire, par exemple le glycérol.

Selon un autre avantage, la technologie proposée selon l'invention permet la préparation de vésicules ayant un très fort rendement d'encapsulation, notamment un rendement supérieur à 90 % et généralement très proche de 100 %. D'un emploi facile, cette technologie permet également la préparation de grandes quantités de produits encapsulés. De plus, elle ne recourt pas à un cosolvant organique, ce qui permet d'envisager toutes sortes d'applications industrielles, en particulier dans des domaines où l'utilisation de solvants organiques est prohibée. Ceci représente un avantage tout particulier dans l'industrie cosmétique, pharmaceutique ou alimentaire où l'on cherche à éviter, dans la mesure du possible, l'utilisation de solvants organiques souvent difficilement éliminables complètement. Mais ceci est également intéressant dans d'autres domaines de l'industrie où la tendance actuelle est de remplacer les solvants organiques par des milieux aqueux.

Un autre avantage vient du fait que l'utilisation des tensioactifs confère une bonne dispersabilité à la formulation qui peut être utilisée sous forme liquide, en dispersion aqueuse. Cet aspect est particulièrement avantageux lorsque l'on a affaire à des molécules hydrophobes ou non solubles dans l'eau qui peuvent être dispersées grâce à l'invention sans avoir recours à un solvant organique.

Par agent cationique, on entend un produit portant une charge positive.

Selon l'une de ses caractéristiques essentielles, l'invention concerne un procédé destiné à faire adhérer un produit sur une surface, caractérisé en ce qu'il

consiste à mettre en contact avec ladite surface une composition dans laquelle ledit produit est incorporé dans des vésicules multilamellaires sensiblement sphériques, de diamètre compris entre 0,1 et 100  $\mu\text{m}$ , constituées de membranes concentriques à base d'au moins un tensioactif séparées par un milieu solvant, lesdites vésicules présentant une structure en oignon et portant une charge globale positive liée à la présence d'au moins un agent cationique au sein desdites vésicules.

Les vésicules multilamellaires dont l'utilisation est revendiquée dans la présente demande permettent d'encapsuler avec un très bon rendement un nombre important d'actifs. De plus, la composition du mélange de tensioactifs composant les membranes des vésicules peut être adaptée à l'application envisagée et ces vésicules peuvent être préparées à partir de toutes les classes de tensioactifs.

L'invention s'applique tout particulièrement à la fixation d'un produit sur une surface présentant une charge négative, ce qui est le cas de la plupart des surfaces naturelles ainsi que d'un nombre important de surfaces artificielles, en particulier des fibres, des poils, des cheveux, de la peau, des phanères et de la cuticule des plantes et des insectes.

Selon l'un de ses aspects essentiels, l'invention concerne le traitement, en vue de fixer un actif, d'une fibre naturelle ou artificielle ou d'un ensemble de fibres tel qu'un tissu.

Selon un autre aspect particulièrement important de l'invention, la surface à traiter sera une surface biologique, en particulier une partie externe du corps humain ou animal telle que la peau, les phanères, les poils, les cheveux ou la cuticule ou les pilosités des insectes ou d'une partie aérienne des végétaux, en particulier leur cuticule.

Il pourra s'agir, selon une variante particulière, d'un traitement cosmétique ou d'hygiène du corps humain ou animal destiné notamment à augmenter la rémanence d'un agent actif sur la partie du corps traité, par application d'une composition cosmétique ou d'hygiène dans laquelle ledit produit actif est incorporé dans des vésicules multilamellaires sensiblement sphériques, de diamètre compris entre 0,1 et 100  $\mu\text{m}$ , constituées de membranes concentriques à base d'au moins un tensioactif séparées par un milieu solvant, lesdites vésicules présentant une structure en oignon et portant une charge globale positive.

Il est bien entendu que la nature du produit à fixer dépendra étroitement de la surface à traiter et du résultat visé. Toutefois, et cela constitue un des avantages essentiels de l'invention, les microcapsules utilisées selon

l'invention pour amener le produit en contact avec la surface permettent, du fait de leur nature et de leur procédé d'obtention, d'y incorporer un nombre quasiment illimité de produits dont on veut assurer la fixation sur la surface à traiter. Ceci constitue, par ailleurs, un gros avantage de l'invention, en particulier par rapport  
5 aux techniques mettant en oeuvre des liposomes. Il est en effet bien connu de l'homme du métier que les liposomes, du fait de la technologie de fabrication, ne peuvent contenir qu'un nombre limité de produits encapsulés.

Les vésicules utilisées selon l'invention doivent présenter une charge globale positive.

10 Une telle charge peut être conférée soit par le choix de la nature des tensioactifs mis en oeuvre pour la fabrication des microcapsules, soit encore en encapsulant à l'intérieur de la microcapsule un agent à caractère cationique.

Il est à noter que, comme cela ressort de la description qui va suivre, il n'est nullement à exclure que l'agent à caractère cationique conférant la charge  
15 positive à ladite vésicule soit constitué par l'un des tensioactifs constituant les membranes des vésicules ou, le cas échéant, le produit que l'on cherche à fixer dans le procédé de l'invention.

Comme cela ressort de la description qui suit, mais aussi des publications faites par les inventeurs, en particulier dans la demande de brevet  
20 internationale WO 97/00623, les vésicules multilamellaires utilisables selon l'invention contiennent avantageusement deux tensioactifs dans leurs membranes. Les expériences réalisées par les inventeurs montrent qu'il n'est nullement nécessaire que les tensioactifs entrant dans la composition desdites vésicules soient tous cationiques pour que la charge globale de la vésicule soit positive et  
25 suffisante pour assurer la fixation recherchée. En fait, la charge positive globale recherchée et l'effet recherché, lorsqu'ils sont liés à la présence d'un tensioactif cationique, sont avantageusement atteints pour des concentrations en tensioactifs cationiques représentant 0,01 à 10 % en poids de la vésicule multilamellaire.

A titre de tensioactifs cationiques utilisables selon l'invention, on  
30 citera à titre non limitatif :

- les ammoniums quaternaires,  
dans lesquels le contre-ion peut être

• chlorure, bromure, phosphate, hydroxyde, méthosulfate, sulfate ou  
un anion d'acide carboxylique

35 dans lesquels les substituants de l'azote peuvent être

- des chaînes alkyles de 1 à 20 carbones, saturées ou insaturées, éventuellement hydroxylées, la fonction hydroxyle pouvant être estérifiée, ces chaînes pouvant être éventuellement substituées, pouvant provenir de composés définis, ou bien être des mélanges issus de produits naturels
- 5       • des groupements aromatiques éventuellement substitués
- des cycles, en particulier des cycles aromatiques, par exemple la pyridine, éventuellement substitués
- des mélanges de ces diverses catégories
- eux-mêmes substitués par une fonction amine quaternisée ou non
- 10   - les amines, qui peuvent se protoner en fonction du pH et les sels d'amines dans lesquels l'azote porte les substituants précédemment cités et/ou de l'hydrogène, ces produits étant utilisés dans des conditions où ils sont cationiques
- les dérivés d'amide, qui peuvent se protoner en fonction du pH, éventuellement substitués par les groupements précédemment cités, ces produits étant utilisés
- 15   dans des conditions où ils sont cationiques
- les dérivés de bétaine ou d'acides aminés, dans les conditions de pH qui les rendent cationiques, éventuellement substitués par les groupements précédemment cités
- les dialcylesters quaternisés.
- 20       A titre d'agents cationiques encapsulés pour conférer une charge positive à la vésicule, on utilisera avantageusement un polymère cationique.
- A titre d'exemples de tels polymères, on citera :
  - les dérivés de polysaccharides, d'origine naturelle, biotechnologique ou synthétique, naturellement cationiques ou quaternisés;
  - 25   - les hydrolysats cationiques de protéines,
  - Les dérivés polyaminés, éventuellement substitués par des chaînons polyéthylèneglycol,
  - les polyaminoacides dans les conditions de pH où ils sont cationiques,
  - la polyéthylèneimine,
  - 30   - les dérivés quaternisés de polyvinylpyrrolidone (PVP) et les copolymères de polyvinylpyrrolidone quaternisée et de polymères hydrophiles (uréthane, acrylate, etc.),
  - les polyquaternium, qui sont des polymères cationiques décrits dans International Cosmetic Ingredient Dictionary publié par la CFTA (Cosmetic, Toiletry and
  - 35   Fragrance Association),
  - les dérivés de chitine.

Il est apparu qu'une faible quantité de composants cationiques (tensioactifs et/ou agents cationiques encapsulés, en particulier polymère cationique), est suffisante pour assurer l'adhésion des vésicules sur la surface. Plus précisément, les vésicules multilamellaires de l'invention contiennent avantageusement de 0,01 % à 10 %, de préférence de 0,1 % à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition de la vésicule d'un tel agent cationique.

Comme on l'a vu précédemment, le choix du produit à fixer dépend étroitement de la surface à traiter. Il n'est pas exclu que, dans certains cas, le produit à fixer soit constitué soit par l'un des agents tensioactifs cationiques, soit par l'agent cationique encapsulé, par exemple un polymère cationique.

C'est le cas en particulier de l'utilisation de polymères cationiques lorsque l'on veut gagner un cheveu ou un poil, comme cela est bien connu dans le domaine de la cosmétique ou de l'hygiène. Dans ce cas, le produit à fixer pourra être le polymère lui-même qui jouera à la fois la fonction d'agent cationique conférant une charge positive globale à la vésicule multilamellaire et de produit à fixer.

C'est également le cas où le produit actif peut être constitué d'un tensioactif cationique, par exemple un ammonium quaternaire qui pourra être utilisé à la fois comme bactéricide pour traiter une surface et comme constituant des membranes des vésicules.

Le champ des traitements visés par l'invention s'étend également aux traitements pharmaceutiques ou vétérinaires topiques de la peau ou de la chevelure des êtres humains ainsi que de la peau ou du pelage des animaux.

L'invention vise donc également des procédés où l'on cherche à fixer sur le corps humain ou animal une composition pharmaceutique comprenant un agent actif incorporé dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable. Elle concerne en particulier une composition pharmaceutique destinée au traitement du corps humain ou animal dans laquelle au moins un agent actif fait partie intégrante de microvésicules telles qu'elles ont été décrites précédemment.

Comme on l'a vu précédemment, un des avantages de la présente invention est de fournir une technique particulièrement souple permettant de préparer des compositions incorporant un produit que l'on souhaite fixer sur une surface.

En effet, les compositions destinées à la mise en oeuvre du procédé décrit précédemment ou les compositions pharmaceutiques telles que décrites ci-dessus sont aisément préparées à partir d'une phase lamellaire cristal-liquide à

base d'au moins un agent tensioactif comprenant un agent cationique et, le cas échéant, un produit à fixer ou un agent différent dudit agent cationique, en provoquant un cisaillement de ladite phase lamellaire cristal-liquide conduisant à la formation desdites vésicules puis en incorporant lesdites vésicules dans un milieu adapté.

Ce milieu sera bien entendu choisi en fonction de l'application visée pour la composition contenant les vésicules cationiques. Il pourra, en particulier, s'agir d'un milieu aqueux, huileux ou organique. Dans chaque cas, bien entendu, la formulation des vésicules multilamellaires sera adaptée en fonction de la nature du milieu de dispersion.

Ainsi, par exemple, dans le domaine de la cosmétique ou de l'hygiène humaine ou animale, les compositions incorporant les vésicules seront avantageusement sous forme de lotions aqueuses, de shampooings, d'émulsions, de gels, de dispersions huileuses, de baumes, de solutions pour aérosol ou de formulations pour applications transdermiques.

Les vésicules multilamellaires pourront être dispersées dans un milieu aqueux.

Les vésicules multilamellaires cationiques pourront également être dispersées dans un milieu lipophile, par exemple une huile ou un mélange de cire et d'huile. De tels milieux pourront s'avérer particulièrement intéressants, en particulier dans tous les domaines d'application où l'on cherche à faire adhérer un principe actif sur la peau, les cheveux ou les poils des êtres humains ou des animaux. A titre d'exemples de tels domaines, on citera en particulier celui des produits cosmétiques, par exemple des produits destinés au maquillage tels que les mascaras et les rouges à lèvres ou celui des déodorants corporels non alcooliques comprenant comme excipient un gel stéarique ou une huile de silicone.

Un autre domaine d'application où l'on pourra faire appel avantageusement à des vésicules cationiques dispersées dans un milieu lipophile est celui des traitements appliqués de façon topique sur la peau des animaux. De tels traitements sont couramment désignés sous le vocable anglais "pour on" et consistent à répandre sur le pelage des animaux une composition à effet topique.

Le composant cationique, en particulier le tensioactif ou le polymère cationique, est introduit dans la composition de la phase lamellaire, avant de provoquer le cisaillement qui conduit à la formation des vésicules. De ce fait, il est coencapsulé avec l'actif, à l'intérieur de la vésicule, et en fait partie intégrante. La

formulation des tensioactifs est adaptée afin de tenir compte de la présence du tensioactif cationique et/ou du polymère cationique.

La nature des produits actifs utilisables en tant que produits à fixer sur une surface dépend, bien entendu, du type de surface et du traitement visé.

5 Les actifs utilisables sont, par exemple, ceux utilisés en cosmétique, pour le traitement des cheveux, dans les traitements d'hygiène du corps humain ou animal, mais également ceux utilisés en pharmacie humaine ou vétérinaire, pour des applications à usage topique, ainsi que ceux utilisés dans le domaine de l'industrie textile.

10 On peut citer par exemple dans le domaine de la cosmétique et de la pharmacie humaine et vétérinaire :

- des actifs essentiellement hydrosolubles tels que, par exemple, extraits de plantes, d'algues, vitamines, protéines hydrosolubles, hydrolysats de protéines, peptides,  $\alpha$ -hydroxyacides, acide salicylique, dérivés de la caféine, des produits hydratants tels que le glycérol ou les dérivés du glycol

15 - des actifs essentiellement liposolubles tels que, par exemple, huiles végétales et animales, huiles synthétiques, carbonées ou siliconées, huiles essentielles et leurs mélanges, parfums et arômes, vitamines, dérivés d'acides gras.

D'autres produits actifs peuvent également être avantageusement encapsulés en vue d'améliorer leur adhésion envers une surface à traiter, on citera en particulier :

20 - les bactéricides, comme les dérivés du triclosan, les ammoniums quaternaires, les dérivés du zinc (zinc-pyrithione, undécylénate de zinc), la piroctone olamine, etc.,

25 L'invention s'applique également tout particulièrement à toutes les applications où l'on cherche à améliorer la fixation d'un insecticide sur une cible. On pourra donc citer également à titre de produits actifs à fixer, les insecticides, en particulier :

30 - pyrèthrine et pyrèthrinoïdes de synthèses (perméthrine et dérivés),  
- composés phosphorés, par exemple malathion, parathion,  
- composés organochlorés, par exemple lindane.

Parmi les cibles de choix visées en tant que surface dans le cadre du procédé de la présente invention, on citera tout particulièrement les plantes et les insectes.

35 Les plantes et les insectes sont entourés d'une membrane analogue à la peau appelée cuticule, même si elle est de nature différente entre les insectes et les

plantes. La cuticule des insectes est une couche dure de kératine (analogue à la kératine des cheveux). Elle est en général recouverte, au moins partiellement, de pilosités à effet tactile, sensoriel ou moteur, appelées phanères, de nature chimique analogue à la cuticule. Ce sont donc des surfaces de choix pour l'adhésion des vésicules de l'invention. La fixation de telles vésicules directement sur la cuticule ou les pilosités de l'insecte est de nature à renforcer l'action des insecticides, en en prolongeant la durée de contact avec l'insecte. Ceci est particulièrement important dans le cas de traitements sur l'homme ou l'animal, tels que les traitements antiparasitaires, anti-acariens, antipoux, dans lesquels on cherche, d'une part à réduire la dose d'insecticide employé et où, d'autre part, les produits sont rarement associés à des shampooings pour éviter leur élimination lors du rinçage.

En ce qui concerne les plantes, les mêmes mécanismes d'adhésion peuvent être mis en oeuvre. L'utilité d'une telle adhésion est là encore évidente, car dans le cas du traitement des plantes, le rinçage est présent de manière naturelle sous l'effet de la pluie. Il est donc très important de retenir au niveau de la cuticule un maximum de matière active pour obtenir l'action en surface recherchée en particulier dans le cas des insecticides et fongicides de surface.

Selon une autre variante, l'invention concerne également un procédé de préparation des compositions utilisées selon l'invention. Ce procédé consiste à préparer une phase lamellaire cristal-liquide contenant au moins un agent tensioactif, un solvant polaire, avantageusement constitué par de l'eau, et le cas échéant au moins un produit ou une composition que l'on souhaite encapsuler et à provoquer le réarrangement de ladite phase cristal-liquide sous forme de vésicules multilamellaires.

Pour les raisons données précédemment, la présence d'un autre produit ou composition n'est pas toujours obligatoire dans la mesure où ce peut être le produit tensioactif cationique qui, selon une variante de l'invention, peut jouer à la fois la fonction d'agent conférant la charge cationique et de produit à fixer selon l'invention.

Dans le cas présent, la formulation de la phase lamellaire est telle que l'une au moins des conditions suivantes est réalisée :

- l'un au moins des tensioactifs est un tensioactif cationique,
- un produit cationique est incorporé dans ladite phase lamellaire.

Plus précisément, la technique de préparation consiste à préparer, dans une première étape, une phase lamellaire cristal-liquide contenant un mélange du tensioactif ou des tensioactifs, du solvant polaire, de l'eau de préférence, et le cas



échéant de produit ou mélange actif que l'on cherche à encapsuler, puis à provoquer par un cisaillement la formation des vésicules multilamellaires.

Pour optimiser le rendement d'encapsulation, on choisira des conditions telles que la phase cristal-liquide soit homogène, c'est-à-dire monophasique, de façon à ce que l'ensemble du solvant polaire (eau en général), du produit ou mélange actif soit solubilisé dans cette phase lamellaire.

Les conditions optimales à utiliser pourront être en général déterminées par examen d'une série de compositions contenant des quantités variables de solvant et de produit actif. Cet examen sera fait soit par observation macroscopique en observant la séparation de phase, soit par observation microscopique en utilisant un microscope optique, de préférence un microscope polarisant.

Toutefois, la formation d'une phase cristal-liquide n'est pas une condition suffisante pour obtenir, par la suite, une suspension aisément dispersable de vésicules multilamellaires. Il faut, de plus, obtenir une organisation de cette phase lamellaire sous la forme d'un empilement compact de ces vésicules. Ce réarrangement pourra être obtenu en appliquant un cisaillement homogène, comme décrit dans la demande de brevet WO 93/19735. Ce réarrangement pourra être également obtenu en jouant sur la formulation particulière du mélange, en particulier en choisissant un mélange de tensioactifs tels que la texture recherchée, sous forme de vésicules multilamellaires, se forme spontanément ou à défaut lors d'une simple sollicitation mécanique, par exemple lors du mélange des produits qui provoque une telle sollicitation mécanique.

C'est pourquoi, on choisira avantageusement un mélange de tensioactifs et des concentrations respectives de chacun des tensioactifs contenus dans ce mélange de façon à obtenir la texture désirée.

Plus précisément, on utilisera un mélange de tensioactifs constitué généralement de deux types de tensioactifs, l'un étant plutôt soluble dans l'eau et présentant donc une HLB élevée et l'autre étant plutôt soluble dans l'huile et présentant donc une HLB relativement basse. Par ailleurs, il sera particulièrement avantageux que l'un au moins des tensioactifs ait une CMC relativement basse, de préférence inférieure à  $10^{-5}$  mole/litre, de préférence encore inférieure à  $10^{-6}$  mole/l.

La proportion en poids des tensioactifs dans le mélange final se situe généralement entre 5 et 90 %, de préférence entre 30 et 70 %.

Plus précisément, pour obtenir les microcapsules recherchées, on utilisera des mélanges de départ présentant les propriétés suivantes :

5 1) Le mélange doit former une phase lamellaire cristal-liquide homogène pour des proportions d'eau, en poids, allant de 10 à 98 %, plus généralement de 20 à 60 %.

2) Cette phase lamellaire homogène doit présenter une texture spécifique, c'est-à-dire un arrangement spatial des lamelles qui, soit spontanément, soit sous simple mélange, soit encore sous l'action d'un cisaillement spécifique tel que décrit dans la demande internationale WO 93/19735, corresponde à une  
10 structure en "oignon". Cette structure peut être reconnue aisément par l'homme de métier en utilisant un microscope polarisant.

Pour obtenir les deux conditions ci-dessus, on utilisera avantageusement, comme on l'a expliqué précédemment, deux tensioactifs ayant des équilibres hydrophile/lipophile sensiblement différents, afin de pouvoir ainsi régler à loisir  
15 les propriétés d'organisation (texture) de la phase lamellaire.

On choisira de préférence de mélanger un tensioactif plutôt lipophile présentant une HLB basse comprise entre 3 et 7 et un tensioactif hydrophile présentant une HLB élevée comprise entre 8 et 15. L'homme du métier pourra aisément, en faisant varier les proportions des deux types de tensioactifs, obtenir  
20 une phase lamellaire homogène ayant des propriétés de texture recherchées.

Les deux types de tensioactifs seront choisis parmi les tensioactifs compatibles avec l'usage visé.

En appliquant le procédé de préparation précédemment décrit, on aboutit, selon la formulation de la phase lamellaire cristal-liquide, et plus  
25 précisément en fonction de la nature et/ou des proportions des tensioactifs mis en oeuvre, à deux types de vésicules différentes entre elles par le degré d'organisation des molécules tensioactives dans la membrane constituant les compartiments des vésicules multilamellaires :

- les vésicules de type "fluide" correspondent à des membranes où les  
30 molécules de tensioactifs sont libres de se mouvoir et ne sont pas organisées sous forme d'un réseau cristallin bidimensionnel. Elles ont, en général, une forme sphérique.

- les vésicules de type "solide" correspondent, au contraire à une organisation des molécules de tensioactif sous la forme d'un réseau cristallin  
35 bidimensionnel. La forme de ces vésicules est anisotrope et se présente le plus souvent sous la forme de petits cristaux facettés. Dans tous les cas, la taille des

vésicules est comprise en 0,1 et 100  $\mu\text{m}$ . L'aspect facetté de ces vésicules n'est pas contradictoire avec leur structure multilamellaire de type oignon.

### Exemples

#### 5 Exemple 1 : Shampooin

Des vésicules multilamellaires de tensioactif sont préparées à partir de la formulation suivante :

|    |   |       |
|----|---|-------|
|    | sorbitan stéarate                       | 25 %  |
|    | polysorbate 60                          | 20 %  |
| 10 | Jaguar C13S                             | 5 %   |
|    | Solution aqueuse d'actifs hydrosolubles | 50 %. |

Parmi les actifs solubles dans l'eau, on peut utiliser les  $\alpha$ -hydroxyacides, l'acide salicylique, la vitamine C, la caféine, les protéines (entières  
15 ou hydrolysées), les peptides, etc. Le jaguar C13S, de la société Rhône-Poulenc est un dérivé quaternisé de la farine de guar.

Les constituants sont mélangés à 50°C puis refroidis sous agitation constante par agitation mécanique puis dispersés dans une base de shampooin formée de 15 % de lauryléthersulfate de sodium dans l'eau, à raison de 3 % de  
20 vésicules dans la base shampooin. La suspension est homogène et laiteuse, à cause de la présence des vésicules qui diffusent la lumière.

Pour les essais d'adhésion, une touffe de cheveux est trempée dans la solution de shampooin contenant les microcapsules, puis rincée à l'eau courante, puis séchée à l'air. L'observation est effectuée sur les poils séchés, par microscopie  
25 électronique à balayage, sous vide de  $10^{-7}$  Torr, après métallisation de l'échantillon.

Les clichés réalisés avec un grossissement de 2 500 montrent clairement la présence des vésicules collées aux cheveux, avec une répartition uniforme sur la surface du cheveu.

30 Par ailleurs, les clichés réalisés avec un grossissement de 6 000 montrent clairement que les vésicules adhèrent fortement à la surface du cheveu, qu'elles "mouillent" littéralement.

#### Exemple 2 : Composition antipoux

35 Des microvésicules multilamellaires encapsulant le malathion comme insecticide sont préparées à partir de la formulation suivante :

|   |                      |      |
|---|----------------------|------|
|   | Polysorbate 60       | 25 g |
|   | Stéarate de sorbitan | 32 g |
|   | Jaguar C13S          | 3 g  |
|   | Malathion            | 10 g |
| 5 | Eau tamponnée (pH=6) | 30 g |

Les vésicules sont obtenues par mélange (erlenmeyer, agitation mécanique) des tensioactifs et de l'eau à température ambiante, puis en maintenant l'agitation, chauffage à 60°C. Quand le mélange est homogène le chauffage est  
10 arrêté, et l'agitation maintenue, puis dès que la température est inférieure à 45°C, le malathion est additionné et le mélange refroidi sous agitation.

On obtient une pâte homogène formée d'un empilement compact de microvésicules lamellaires, qu'on peut identifier par observation de la texture caractéristique en microscopie optique en lumière polarisée.

15 Cette pâte est dispersée par addition lente d'eau tamponnée, à température ambiante, sous agitation. Le mélange final contient 5% de vésicules, soit 0,5 % de malathion. Sa viscosité peut être ajustée par l'addition d'un viscosant, par exemple le Jaguar C13S ou le jaguar C 162 (de même nature chimique que le C13S). Une proportion de viscosant de 0,2% est suffisante pour  
20 donner un produit facile à appliquer.

Cette formulation présente deux avantages. D'une part, elle permet de mettre en oeuvre du malathion dans une base aqueuse, tout en conservant la stabilité du malathion, qui n'est pas connu pour être stable en milieu aqueux. D'autre part elle permet l'accrochage des vésicules sur le cheveux et sur les  
25 phanères des insectes, conférant ainsi une longue durée d'action au produit, même après rinçage.

Cet aspect accrochage peut être visualisé par microscopie électronique à balayage, sous vide de  $10^{-7}$  Torr, après légère métallisation, sur un échantillon de cheveux infestés de poux, traités avec le produit (application par massage du  
30 cuir chevelu 5 min, puis rinçage à l'eau). Les vésicules sont visibles à la fois sur le cheveux et sur les insectes.

### Exemple 3 : Composition anticafards

Des microvésicules multilamellaires encapsulant la tétraméthrine et la  
35 Cyperméthrine comme insecticide sont préparées à partir de la formulation suivante :

|   |                      |      |
|---|----------------------|------|
|   | Polysorbate 60       | 40 g |
|   | Stéarate de sorbitan | 5 g  |
|   | Noramium M2SH*       | 5 g  |
|   | Tétraméthrine        | 5 g  |
| 5 | Cyperméthrine        | 5 g  |
|   | Eau                  | 40 g |

\*chlorure de dialkyl diméthyl ammonium, avec des chaînes alkyl issues du suif, fabriqué par CECA.

Les vésicules sont obtenues par mélange (erlenmeyer, agitation mécanique) des tensioactifs et de l'eau à température ambiante, puis en maintenant l'agitation, chauffage à 60°C. Quand le mélange est homogène le chauffage est arrêté, et l'agitation maintenue, puis dès que la température est inférieure à 45°C, les molécules actives sont additionnées et le mélange refroidi sous agitation.

On obtient une pâte homogène formée d'un empilement compact de microvésicules lamellaires, qu'on peut identifier par observation de la texture caractéristique en microscopie optique en lumière polarisée.

Cette pâte est dispersée par addition lente d'eau, à température ambiante, sous agitation. Le mélange final contient 5% de vésicules, soit 0,25 % de tétraméthrine, et 0,25% de cyperméthrine.

La dispersion se présente sous forme d'un lait très efficace sur les insectes rampants. L'effet de fixation sur les surfaces est employé à la fois pour la fixation sur l'insecte et sur le sol, pour avoir une action longue durée.

#### Exemple 4 : Composition anti-fourmis

Des microvésicules multilamellaires encapsulant la perméthrine comme insecticide sont préparées à partir de la formulation suivante :

|    |                      |      |
|----|----------------------|------|
|    | Polysorbate 60       | 35 g |
|    | Stéarate de sorbitan | 10 g |
|    | Dehyquart AU56*      | 5 g  |
| 30 | Perméthrine          | 12 g |
|    | Eau                  | 38 g |

\*bis (acyloxyéthyl)hydroxyéthyl méthylammonium métosulfate fabriqué par HENKEL.

Les vésicules sont obtenues par mélange (erlenmeyer, agitation mécanique) des tensioactifs et de l'eau à température ambiante, puis en maintenant l'agitation, chauffage à 60°C. Quand le mélange est homogène le chauffage est

arrêté, et l'agitation maintenue, puis dès que la température est inférieure à 45°C, la molécule active est additionnée et le mélange refroidi sous agitation.

On obtient une pâte homogène formée d'un empilement compact de microvésicules lamellaires, qu'on peut identifier par observation de la texture caractéristique en microscopie optique en lumière polarisée.

Cette pâte est dispersée par addition lente d'eau, à température ambiante, sous agitation.. Le mélange final contient 4% de vésicules, soit 0,48 % de perméthrine.

La dispersion se présente sous forme d'un lait et est très efficace sur les fourmis. Cette efficacité résulte à la fois de la fixation sur l'insecte qui procure l'efficacité immédiate et sur le sol qui procure une action de longue durée. Les essais en milieu naturel ont montré qu'une pulvérisation de ce produit directement au dessus d'une fourmilière détruisait de façon durable (pour une saison entière) la fourmilière et empêchait la réinfestation.

#### Exemple 5 : Fixation sur une fibre textile

Des microvésicules multilamellaires sont préparées à partir de la formulation suivante :

|    |                      |        |
|----|----------------------|--------|
|    | Polysorbate 60       | 20 g   |
| 20 | Stéarate de sorbitan | 25 g   |
|    | Jaguar C13S          | 5 g    |
|    | Conservateur         | 0,8 g  |
|    | Eau                  | 49,2 g |

Les vésicules sont obtenues par mélange (erlenmeyer, agitation mécanique) des tensioactifs et de l'eau à température ambiante, puis en maintenant l'agitation, chauffage à 60°C. Quand le mélange est homogène, le chauffage est arrêté, et l'agitation étant maintenue, le mélange est refroidi sous agitation.

On obtient une pâte homogène formée d'un empilement compact de microvésicules lamellaires, qu'on peut identifier par observation de la texture caractéristique en microscopie optique en lumière polarisée.

Cette pâte est dispersée par addition lente d'eau, à température ambiante, sous agitation. Le mélange final contient 5% de vésicules. Sa viscosité peut être ajustée par l'addition d'un viscosant, par exemple le Jaguar C13S, à la concentration maximum de 2%.

La très bonne adhésion des vésicules sur les fibres textiles peut être visualisée par microscopie électronique à balayage, sous vide de  $10^{-7}$  Torr, après légère métallisation, sur des échantillons de fibres textiles de différentes natures traitées par trempage de la fibre dans la dispersion de vésicules puis rincées à l'eau.

Les vésicules sont visibles sur les fibres que ce soit du polyamide, du polyester ou du coton.

#### Exemple 6 : Fixation sur un tissu

Des microvésicules multilamellaires encapsulant un parfum sont préparées à partir de la formulation suivante :

|    |                        |        |
|----|------------------------|--------|
|    | Polysorbate 60         | 22 g   |
|    | Stéarate de sorbitan   | 25 g   |
|    | Jaguar C13S            | 3 g    |
| 15 | Parfum "Floral Sweet"* | 10%    |
|    | Conservateur           | 0,8 g  |
|    | Eau                    | 39,2 g |

\* parfum fourni par Haarman & Reimer

Les vésicules sont obtenues par mélange (erlenmeyer, agitation mécanique) des tensioactifs et de l'eau à température ambiante, puis en maintenant l'agitation, chauffage à 60°C. Quand le mélange est homogène le chauffage est arrêté, le parfum est additionné dès que la température est inférieure à 45°C, puis, l'agitation étant maintenue, le mélange est refroidi sous agitation.

On obtient une pâte homogène formée d'un empilement compact de microvésicules lamellaires, qu'on peut identifier par observation de la texture caractéristique en microscopie optique en lumière polarisée.

Cette pâte est dispersée par addition lente d'eau, à température ambiante, sous agitation. Le mélange final contient 10% de vésicules. Sa viscosité peut être ajustée par l'addition d'un viscosant, par exemple le Jaguar C13S, à la concentration maximum de 0,5%.

Cette dispersion de vésicules "parfumées" peut être utilisée pour parfumer de façon durable des tissus, par accrochage des vésicules sur la fibre textile, et relargage lent du parfum. La pulvérisation d'une petite quantité de cette dispersion sur un tissu confère un parfum qui persiste plusieurs semaines.

Exemple 7 : déodorant corporel non alcoolique

Les déodorants corporels en vaporisateur sont des solutions alcooliques de parfum et de bactéricide. Si l'on veut éviter l'utilisation d'alcool, essentiellement pour éviter la sensation irritante, on utilise des dispersions dans  
5 une huile de silicone légère, qui donne une sensation de fraîcheur lors de son évaporation après application, analogue à celle obtenue avec l'alcool.

Malheureusement tous les actifs utilisés dans les déodorants ne sont pas solubles dans ces huiles de silicone. D'autre part, l'encapsulation permet d'obtenir un effet longue durée du parfum, ce qui améliore l'efficacité du  
10 déodorant. Pour ce type d'application il faut formuler des vésicules dispersibles en milieu huile de silicone.

Des vésicules multilamellaires selon l'invention sont préparées à partir de la formulation suivante :

|    |  |      |
|----|--|------|
|    | Lécithine de soja à 20% de phosphatidylcholine | 40 g |
| 15 | Alcool laurique éthoxylé, à 4 oxyde d'éthylène | 10 g |
|    | Parfum   | 18 g |
|    | Bactéricide (Irgasan DP300 de CIBA)            | 3 g  |
|    | Jaguar C13S                                    | 1 g  |
| 20 | Eau  | 28 g |

La lécithine, le polymère cationique, le bactéricide et 50% de l'eau sont préalablement mélangés à température ambiante pour obtenir une pâte homogène. Lorsque le mélange est homogène, l'alcool laurique éthoxylé, le parfum, le reste d'eau sont additionnés. Lorsque l'addition est complète, le  
25 mélange est maintenu sous agitation à température ambiante jusqu'à obtention d'une pâte visqueuse, que l'on peut disperser facilement dans une base pour atomiseur déodorant non alcoolique.

Cette base est essentiellement composée d'une huile de silicone légère, dans laquelle peuvent être additionnés des sels d'aluminium (effet bloquant de la transpiration). Les vésicules sont dispersées à 10%, de manière à avoir un titre en  
30 bactéricide de 0,3% dans la dispersion finale. Cette dispersion non aqueuse a une tendance à sédimenter du fait de la moins bonne efficacité de l'agitation brownienne en milieu huileux, et nécessite une agitation manuelle pour remettre en suspension les vésicules avant l'utilisation.



Exemple 8 : Formulation dermatologique vétérinaire

Le traitement antiparasitaire du bétail se fait souvent par utilisation de dispersion de matière active dans un milieu huileux qui est versé en une seule application sur le dos de l'animal. Le principe actif diffuse ensuite par capillarité sur l'ensemble de l'animal. Ce procédé communément appelé "pour on" (qui signifie en anglais "verser sur") présente l'avantage d'être rapide d'application et d'éviter l'inhalation du principe actif, consécutive d'une pulvérisation, à la fois pour l'animal et pour l'applicateur.

Les vésicules selon l'invention se prêtent particulièrement bien à la mise en dispersion dans une huile d'un principe actif, et donc à la formulation de formes "pour on" de principes actifs vétérinaires.

Les vésicules sont préparées selon la composition suivante :

|    |  |      |
|----|--|------|
|    | Lécithine de soja à 20% de phosphatidylcholine | 40 g |
|    | Oléate de sorbitan                             | 10 g |
| 15 | Jaguar C13 S                                   | 3 g  |
|    | Principe actif (par exemple perméthrine)       | 5 g  |
|    | Eau  | 22 g |
|    | Huile minérale                                 | 20 g |

Le mélange des constituants se fait à température ambiante, en introduisant les constituants dans l'ordre suivant : lécithine, polymère cationique, oléate de sorbitan, principe actif, eau, puis huile minérale. On obtient une pâte homogène.

Cette pâte peut facilement être dispersée dans une huile minérale, à 10% pour obtenir une dispersion de vésicules encapsulant l'actif, de viscosité adaptée à l'utilisation par dépôt sur le dos de l'animal. Comme pour l'exemple 7, la dispersion nécessite une agitation manuelle avant utilisation pour une parfaite mise en suspension.

Une telle préparation, à base de vésicules multilamellaires encapsulant l'actif présente les avantages de la rémanence de l'actif liée au phénomène d'adhésion et, de plus évite une pénétration systémique de l'actif dans l'épiderme grâce à la charge cationique des vésicules. Elle est donc particulièrement adaptée à tous les actifs qui ont une action locale sur le pelage des animaux.

Exemple 9 : Formulation hydratante pour rouge à lèvres

L'introduction d'un hydratant hydrophile dans un rouge à lèvres, à base d'huile de ricin et de cire d'abeille, donc fortement hydrophobe pose d'insurmontables problèmes techniques. L'utilisation des vésicules multilamellaires selon l'invention, permet de résoudre ce problème, et apporte l'effet d'adhésion et donc de rémanence de l'hydratant sur les lèvres.

Les vésicules sont préparées à partir de la formulation suivante :

|    |                        |      |
|----|------------------------|------|
|    | Tristéarate de sucrose | 30 % |
|    | Glycérol               | 60%  |
| 10 | Jaguar C13S            | 1%   |
|    | Eau                    | 9 %  |

L'ensemble des constituants est grossièrement mélangé à température ambiante, puis la température est élevée jusqu'à 70°C, en maintenant une forte agitation. Lorsque le mélange est homogène, la température est abaissée lentement à l'ambiante en maintenant une agitation modérée. Le produit se présente sous la forme d'une pâte très ferme.

Cette pâte se disperse facilement dans l'huile de ricin, qui est ensuite utilisée pour préparer la base de rouge à lèvres, selon une formulation traditionnelle. On peut ainsi introduire jusqu'à 10% de vésicules dans le rouge à lèvres, correspondant à 6% de glycérol, sans dégrader les qualités cosmétiques du produit.

## REVENDEICATIONS

1. Procédé destiné à faire adhérer un produit sur une surface, caractérisé en ce qu'il consiste à mettre en contact avec ladite surface une composition dans laquelle ledit produit est incorporé dans des vésicules multilamellaires sensiblement sphériques, de diamètre compris entre 0,1 et 100  $\mu\text{m}$ , constituées de membranes concentriques à base d'au moins un tensioactif séparées par un milieu solvant, lesdites vésicules présentant une structure en oignon et portant une charge globale positive liée à la présence d'au moins un agent cationique au sein desdites vésicules.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite surface présente une charge négative.

3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que ladite surface est constituée d'une fibre naturelle ou artificielle ou d'un ensemble de fibres tel qu'un tissu.

4. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que ladite surface est une surface biologique, en particulier une partie externe du corps humain ou animal telle que la peau, les phanères, les poils ou les cheveux, ou la cuticule ou les pilosités des insectes ou une partie aérienne des végétaux, en particulier leur cuticule.

5. Procédé de traitement cosmétique ou d'hygiène du corps humain ou animal, en particulier des cheveux, des phanères, des poils ou de la peau permettant notamment d'augmenter la rémanence d'un agent actif sur la partie du corps traité, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur ladite partie du corps une composition cosmétique ou d'hygiène dans laquelle ledit produit actif est incorporé dans des vésicules multilamellaires sensiblement sphériques, de diamètre compris entre 0,1 et 100  $\mu\text{m}$ , constituées de membranes concentriques à base d'au moins un tensioactif séparées par un milieu solvant, lesdites vésicules présentant une structure en oignon et portant une charge globale positive.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que lesdites membranes comprennent une quantité efficace d'au moins un tensioactif cationique pour conférer auxdites vésicules une charge positive.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que ledit tensioactif cationique est choisi dans le groupe constitué des ammoniums quaternaires, des amines, des sels d'amine ou des amides susceptibles d'être protonés dans les conditions de pH d'utilisation de ladite composition, des dérivés

de bétaine ou d'acides aminés dans des conditions de pH qui les rendent cationiques, des dérivés d'imidazoline, des dialcylesters quaternisés.

8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que lesdites vésicules comprennent au moins un produit encapsulé présentant une charge cationique en quantité efficace pour conférer auxdites vésicules une charge cationique.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que ledit produit encapsulé est un polymère cationique.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que ledit polymère cationique est choisi dans le groupe constitué des dérivés de polysaccharides, des hydrolysats cationiques de protéines, des dérivés polyaminés, des polyaminoacides dans les conditions de pH où ils sont cationiques, la polyéthylèneimine, les dérivés quaternaires de polyvinylpyrrolidone (PVP) et les copolymères de polyvinylpyrrolidone quaternisée et de polymères hydrophiles, les polyquaternium et les dérivés de la chitine.

11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que lesdites vésicules multilamellaires contiennent de 0,01 à 10 % en poids par rapport au poids desdites vésicules d'au moins un composé à caractère cationique.

12. Composition pharmaceutique destinée au traitement du corps humain ou animal, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un agent actif faisant partie intégrante de microvésicules telles que décrites dans l'une des revendications 1 ou 6 à 11.

13. Procédé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que ladite composition mise en contact avec ladite surface est préparée selon un procédé comprenant les étapes de :

- préparation d'une phase lamellaire cristal-liquide à base d'au moins un agent tensioactif comprenant ledit agent cationique et, le cas échéant, un produit à fixer ou un agent actif différent dudit agent cationique,
- application d'un cisaillement de ladite phase lamellaire cristal-liquide conduisant à la formation desdites vésicules,
- incorporation desdites vésicules dans un milieu adapté.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int lional Application No

PCT/FR 98/00729

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K7/00 A61K7/40 A01N25/24 A01N25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | WO 90 06747 A (MICRO VESICULAR SYSTEMS) 28 June 1990<br>see page 7, line 19 - page 8, line 20<br>see page 8, line 28 - page 9, line 7<br>see claims; examples 3,4<br>---  | 1-8                   |
| X          | WO 95 23578 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 8 September 1995<br>cited in the application<br>see page 1, line 31 - page 3, line 15<br>see page 5, line 5-27<br>see page 10, line 1-10; claims 1-10;<br>examples 1-11<br>---<br>-/-- | 1-8                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 1998

Date of mailing of the international search report

10/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/FR 98/00729

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | EP 0 457 910 A (JAPAN TOBACCO INC) 27<br>November 1991<br>see page 2, line 41-46<br>see page 3, line 1-35; claims 1-10;<br>examples 9-18<br>*see test examples 1, 2 *                          | 1-12                  |
| X          | WO 92 19214 A (RICHARDSON VICKS INC) 12<br>November 1992<br>see page 4, line 8-28<br>see page 10, line 1 - page 11, line 8<br>see page 11, line 27 - page 12, line 22<br>see claims; example 5 | 1-8                   |
| X          | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br>vol. 009, no. 074 (C-273), 3 April 1985<br>& JP 59 210013 A (AJINOMOTO KK), 28<br>November 1984,<br>see abstract  | 1-5,8-12              |
| X          | WO 93 19735 A (CENTRE NAT RECH SCIENT<br>;ROUX DIDIER (FR); DIAT OLIVIER (FR);<br>LAVER) 14 October 1993<br>cited in the application<br>see page 2, line 4-11<br>see claims 1-12; example 5    | 13                    |
| X          | EP 0 459 856 A (OREAL) 4 December 1991<br>see page 2, line 27 - page 3, line 24<br>see page 4, line 16 - page 5, line 21;<br>claims 1-21; examples 5,6   | 1-12                  |
| X          | US 5 264 618 A (FELGNER PHILIP L ET AL)<br>23 November 1993<br>see column 4, line 60 - column 5, line 24<br>see column 6, line 64 - column 7, line 20;<br>claims; examples                     | 1-8                   |
| X          | WO 96 31196 A (IMARX PHARMACEUTICAL CORP)<br>10 October 1996<br>see page 8, line 7 - page 9, line 29;<br>claims 19-21,47<br>see page 16, line 21-29; example 1                                 | 8-12                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00729

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9006747 A                              | 28-06-1990          | US 5019392 A               | 28-05-1991          |
|   |                     | AU 633540 B                | 04-02-1993          |
|   |                     | AU 4944690 A               | 10-07-1990          |
|   |                     | CA 2006251 A               | 20-06-1990          |
|   |                     | EP 0449983 A               | 09-10-1991          |
| WO 9523578 A                              | 08-09-1995          | AU 1891995 A               | 18-09-1995          |
|   |                     | EP 0748202 A               | 18-12-1996          |
|   |                     | JP 9509671 T               | 30-09-1997          |
|   |                     | US 5605704 A               | 25-02-1997          |
| EP 0457910 A                              | 27-11-1991          | JP 4159216 A               | 02-06-1992          |
|   |                     | CA 2045550 A               | 10-05-1991          |
|   |                     | WO 9107416 A               | 30-05-1991          |
|   |                     | WO 9206987 A               | 30-04-1992          |
|   |                     | KR 9400166 B               | 08-01-1994          |
|   |                     | US 5304380 A               | 19-04-1994          |
|   |                     | JP 3218389 A               | 25-09-1991          |
| WO 9219214 A                              | 12-11-1992          | US 5229104 A               | 20-07-1993          |
|   |                     | AU 1683892 A               | 21-12-1992          |
|   |                     | CA 2107076 A,C             | 30-10-1992          |
|   |                     | DE 69204282 D              | 28-09-1995          |
|   |                     | DE 69204282 T              | 18-04-1996          |
|   |                     | EP 0583308 A               | 23-02-1994          |
|   |                     | JP 6506933 T               | 04-08-1994          |
|   |                     | MX 9201950 A               | 01-11-1992          |
|   |                     | PT 100432 A                | 30-09-1993          |
| WO 9319735 A                              | 14-10-1993          | FR 2689418 A               | 08-10-1993          |
|   |                     | CA 2133421 A               | 14-10-1993          |
|   |                     | DE 69300823 D              | 21-12-1995          |
|   |                     | DE 69300823 T              | 01-08-1996          |
|   |                     | EP 0633768 A               | 18-01-1995          |
|   |                     | ES 2082643 T               | 16-03-1996          |
|   |                     | JP 7505330 T               | 15-06-1995          |
| EP 0459856 A                              | 04-12-1991          | FR 2662605 A               | 06-12-1991          |
|   |                     | AT 115850 T                | 15-01-1995          |
|   |                     | CA 2043069 A               | 01-12-1991          |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00729

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0459856 A                              |                     | DE 69106054 D              | 02-02-1995          |
|   |                     | DE 69106054 T              | 01-06-1995          |
|   |                     | ES 2065634 T               | 16-02-1995          |
|   |                     | JP 6172136 A               | 21-06-1994          |
|   |                     | US 5610201 A               | 11-03-1997          |
| US 5264618 A                              | 23-11-1993          | AU 7854791 A               | 11-11-1991          |
|   |                     | CA 2079814 A               | 20-10-1991          |
|   |                     | EP 0523189 A               | 20-01-1993          |
|   |                     | JP 2538474 B               | 25-09-1996          |
|   |                     | WO 9116024 A               | 31-10-1991          |
|   |                     | US 5459127 A               | 17-10-1995          |
| WO 9631196 A                              | 10-10-1996          | US 5705187 A               | 06-01-1998          |
|   |                     | AU 5375596 A               | 23-10-1996          |
|   |                     | EP 0818989 A               | 21-01-1998          |



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der : Internationale No  
PCT/FR 98/00729

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b><br>CIB 6    A61K7/00    A61K7/40    A01N25/24    A01N25/28  |   |  |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB   |   |  |
| <b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b><br>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>CIB 6    A61K    A01N  |   |  |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche   |   |  |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)   |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>   |   |  |
| Catégorie *   | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées  |
| X   | WO 90 06747 A (MICRO VESICULAR SYSTEMS) 28 juin 1990<br>voir page 7, ligne 19 - page 8, ligne 20<br>voir page 8, ligne 28 - page 9, ligne 7<br>voir revendications; exemples 3,4<br>---   | 1-8  |
| X   | WO 95 23578 A (UNILEVER PLC ; UNILEVER NV (NL)) 8 septembre 1995<br>cité dans la demande<br>voir page 1, ligne 31 - page 3, ligne 15<br>voir page 5, ligne 5-27<br>voir page 10, ligne 1-10; revendications 1-10; exemples 1-11<br>---<br>--- | 1-8  |
| -/--  |   |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe   |   |  |
| * Catégories spéciales de documents cités:<br>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent<br>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date<br>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)<br>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens<br>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée<br>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention<br>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément<br>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier<br>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets |   |  |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée<br><br>30 juin 1998   |   | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale<br><br>10/07/1998 |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale<br>Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |   | Fonctionnaire autorisé<br><br>Veronese, A  |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der e Internationale No

PCT/FR 98/00729

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |  |                               |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
| X   | EP 0 457 910 A (JAPAN TOBACCO INC) 27 novembre 1991<br>voir page 2, ligne 41-46<br>voir page 3, ligne 1-35; revendications 1-10; exemples 9-18<br>* voir test exemple 1, 2 *                                 | 1-12                          |
| X   | WO 92 19214 A (RICHARDSON VICKS INC) 12 novembre 1992<br>voir page 4, ligne 8-28<br>voir page 10, ligne 1 - page 11, ligne 8<br>voir page 11, ligne 27 - page 12, ligne 22<br>voir revendications; exemple 5 | 1-8                           |
| X   | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br>vol. 009, no. 074 (C-273), 3 avril 1985<br>& JP 59 210013 A (AJINOMOTO KK), 28 novembre 1984,<br>voir abrégé  | 1-5,8-12                      |
| X   | WO 93 19735 A (CENTRE NAT RECH SCIENT<br>;ROUX DIDIER (FR); DIAT OLIVIER (FR);<br>LAVER) 14 octobre 1993<br>cité dans la demande<br>voir page 2, ligne 4-11<br>voir revendications 1-12; exemple 5           | 13                            |
| X   | EP 0 459 856 A (OREAL) 4 décembre 1991<br>voir page 2, ligne 27 - page 3, ligne 24<br>voir page 4, ligne 16 - page 5, ligne 21;<br>revendications 1-21; exemples 5,6   | 1-12                          |
| X   | US 5 264 618 A (FELGNER PHILIP L ET AL)<br>23 novembre 1993<br>voir colonne 4, ligne 60 - colonne 5,<br>ligne 24<br>voir colonne 6, ligne 64 - colonne 7,<br>ligne 20; revendications; exemples              | 1-8                           |
| X   | WO 96 31196 A (IMARX PHARMACEUTICAL CORP)<br>10 octobre 1996<br>voir page 8, ligne 7 - page 9, ligne 29;<br>revendications 19-21,47<br>voir page 16, ligne 21-29; exemple 1                                  | 8-12                          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De la Internationale No

PCT/FR 98/00729

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9006747 A                                    | 28-06-1990             | US 5019392 A                            | 28-05-1991             |
|   |                        | AU 633540 B                             | 04-02-1993             |
|   |                        | AU 4944690 A                            | 10-07-1990             |
|   |                        | CA 2006251 A                            | 20-06-1990             |
|   |                        | EP 0449983 A                            | 09-10-1991             |
| WO 9523578 A                                    | 08-09-1995             | AU 1891995 A                            | 18-09-1995             |
|   |                        | EP 0748202 A                            | 18-12-1996             |
|   |                        | JP 9509671 T                            | 30-09-1997             |
|   |                        | US 5605704 A                            | 25-02-1997             |
| EP 0457910 A                                    | 27-11-1991             | JP 4159216 A                            | 02-06-1992             |
|   |                        | CA 2045550 A                            | 10-05-1991             |
|   |                        | WO 9107416 A                            | 30-05-1991             |
|   |                        | WO 9206987 A                            | 30-04-1992             |
|   |                        | KR 9400166 B                            | 08-01-1994             |
|   |                        | US 5304380 A                            | 19-04-1994             |
|   |                        | JP 3218389 A                            | 25-09-1991             |
| WO 9219214 A                                    | 12-11-1992             | US 5229104 A                            | 20-07-1993             |
|   |                        | AU 1683892 A                            | 21-12-1992             |
|   |                        | CA 2107076 A,C                          | 30-10-1992             |
|   |                        | DE 69204282 D                           | 28-09-1995             |
|   |                        | DE 69204282 T                           | 18-04-1996             |
|   |                        | EP 0583308 A                            | 23-02-1994             |
|   |                        | JP 6506933 T                            | 04-08-1994             |
|   |                        | MX 9201950 A                            | 01-11-1992             |
|   |                        | PT 100432 A                             | 30-09-1993             |
| WO 9319735 A                                    | 14-10-1993             | FR 2689418 A                            | 08-10-1993             |
|   |                        | CA 2133421 A                            | 14-10-1993             |
|   |                        | DE 69300823 D                           | 21-12-1995             |
|   |                        | DE 69300823 T                           | 01-08-1996             |
|   |                        | EP 0633768 A                            | 18-01-1995             |
|   |                        | ES 2082643 T                            | 16-03-1996             |
|   |                        | JP 7505330 T                            | 15-06-1995             |
| EP 0459856 A                                    | 04-12-1991             | FR 2662605 A                            | 06-12-1991             |
|   |                        | AT 115850 T                             | 15-01-1995             |
|   |                        | CA 2043069 A                            | 01-12-1991             |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De le Internationale No

PCT/FR 98/00729

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 0459856 A                                    |                        | DE 69106054 D                           | 02-02-1995             |
|   |                        | DE 69106054 T                           | 01-06-1995             |
|   |                        | ES 2065634 T                            | 16-02-1995             |
|   |                        | JP 6172136 A                            | 21-06-1994             |
|   |                        | US 5610201 A                            | 11-03-1997             |
| <hr/>   |                        |   |                        |
| US 5264618 A                                    | 23-11-1993             | AU 7854791 A                            | 11-11-1991             |
|   |                        | CA 2079814 A                            | 20-10-1991             |
|   |                        | EP 0523189 A                            | 20-01-1993             |
|   |                        | JP 2538474 B                            | 25-09-1996             |
|   |                        | WO 9116024 A                            | 31-10-1991             |
|   |                        | US 5459127 A                            | 17-10-1995             |
| <hr/>   |                        |   |                        |
| WO 9631196 A                                    | 10-10-1996             | US 5705187 A                            | 06-01-1998             |
|   |                        | AU 5375596 A                            | 23-10-1996             |
|   |                        | EP 0818989 A                            | 21-01-1998             |
| <hr/>   |                        |   |                        |